

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
17 janvier 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/03964 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : **A61K 9/20**,  
9/50, 9/62

**SOULA, Gérard** [FR/FR]; 33 rue Nungesser, F-69330  
Meyzieu (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/02224

(74) Mandataires : **CABINET PLASSERAUD** etc.; 84 rue  
d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(22) Date de dépôt international : 10 juillet 2001 (10.07.2001)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00 09047 11 juillet 2000 (11.07.2000) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**FLAMEL TECHNOLOGIES** [FR/FR]; 33 Avenue du  
Docteur Georges Lévvy, F-69693 Venissieux Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **CASTAN,**  
**Catherine** [FR/FR]; 55 chemin du May Gontey, F-69530  
Orlienas (FR). **LEGRAND, Valérie** [FR/FR]; 8 rue de  
la Victoire, F-69003 Lyon (FR). **MEYRUEIX, Rémi**  
[FR/FR]; 42 rue Hector Berlioz, F-69009 Lyon (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH CONTROLLED RELEASE AND PROLONGED ABSORPTION

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORALE A LIBERATION CONTROLLEE ET A ABSORPTION PROLONGEE

(57) Abstract: The invention concerns a galenic system with prolonged/controlled release of the medicinal and/or nutritional active principle, for oral administration. The aim is to provide a system enabling to obtain with one single tolerable and acceptable dose of active principle, efficient therapeutic protection over 24 hours (increasing the bioabsorption time without affecting bioavailability). To achieve this, the invention provides a composition comprising two controlled release systems associated in series, namely: individualised coated particles (microcapsules) of active principle forming an internal phase, the coating comprising a film-forming polymer P<sub>1</sub> (ethylcellulose), a nitrogenous polymer (polyvinylpyrrolidone), a softener (castor oil) and a lubricant (magnesium stearate), and an external phase of functional carriers: polyelectrolytic hydrophilic polymer: (alginate), neutral hydrophilic polymer (hydroxypropylmethylcellulose) and a gelling additive (calcium acetate), said composition spontaneously forming in the presence of water, a cohesive and stable composite macroscopic solid, wherein the external continuous phase is a gelled matrix including the active principle microcapsules. The invention is useful for delayed oral galenic formulation of metformin.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un système galénique à libération prolongée/contrôlée de principe actif (PA) médicamenteux et/ou nutritionnel, pour une administration par os. Le but est de fournir un système permettant d'obtenir avec une dose de PA unique tolérable et acceptable, une couverture thérapeutique performante sur 24 heures (augmentation de la durée de bio-absorption sans nuire à la bio-disponibilité). Pour atteindre ce but, l'invention propose une composition comprenant deux systèmes à libération contrôlée associés en série à savoir: des particules (microcapsules) de PA, individualisées, enrobées et formant une phase interne, l'enrobage comprenant un polymère filmogène P<sub>1</sub> (éthylcellulose), un polymère azoté (polyvinylpyrrolidone), un plastifiant (huile de ricin) et un lubrifiant (stéarate de magnésium), et une phase externe d'excipients fonctionnels: polymère hydrophile polyélectrolyte: (alginate), polymère hydrophile neutre (hydroxypropylméthylcellulose) et auxiliaire de gélification (acétate de calcium), cette composition formant spontanément en présence d'eau, un solide macroscopique composite cohésif et stable, dans lequel la phase continue externe est une matrice gélifiée incluant les microcapsules de PA. Application: forme galénique retard per os de metformine.



WO 02/03964 A1



---

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORALE A LIBERATION  
CONTROLEE ET A ABSORPTION PROLONGEE**

La présente invention concerne le domaine technique des systèmes galéniques à libération prolongée et contrôlée de principes actifs médicamenteux et/ou nutritionnels (PA), destinée à une administration par la voie orale.

Plus précisément, l'invention vise une composition pharmaceutique pulvérulente administrable *per os* et comprenant au moins un principe actif PA notamment absorbé dans les parties hautes du tractus gastro intestinal et des excipients aptes à lui conférer des propriétés d'absorption prolongée du PA.

La voie orale est la voie d'administration la plus commode et la plus communément utilisée pour les principes actifs médicamenteux et/ou diététiques. Ces systèmes ont des avantages évidents en termes de facilité d'administration et de tolérance pour les patients.

Il est particulièrement intéressant de chercher à développer des formes galéniques orales assurant la couverture thérapeutique du patient sur un nyctémère (24 heures). Un tel objectif est ambitieux. En effet, la plupart des PA administrés *per os* sont absorbés dans la partie haute du tractus gastro intestinal qui constitue une "fenêtre d'absorption". La durée de passage du PA devant cette fenêtre est limitée en temps. Par conséquent, la durée d'absorption est elle-même limitée. Ainsi, il est généralement admis que les temps de résidence des formes orales ingérées sont de l'ordre de 0,5 à 3 heures environ dans l'estomac et de 2 à 4 heures environ dans l'intestin grêle, selon que le sujet se trouve à jeun ou que les formes orales ingérées sont contenues dans un bol alimentaire conséquent. La durée de bio-absorption d'un PA administré *per os*, et dont l'absorption est limitée aux parties hautes du tractus gastrointestinal (TGI), est donc de quelques heures seulement.

A l'accroissement du temps de bio-absorption, qui est l'objectif premier du système galénique de la présente invention, il faut ajouter la condition de maintien de la bio-disponibilité du PA à un niveau satisfaisant et suffisant.

La conjonction d'un accroissement du temps de bio-absorption et le maintien de la bio-disponibilité à un niveau satisfaisant et suffisant, est un objectif délicat à atteindre. Une

simple augmentation du temps de libération du **PA** au-delà de la durée naturelle du transit dans le TGI ne conduit en général qu'à libérer une partie du **PA** après la fenêtre d'absorption et donc à abaisser la bio-disponibilité du **PA**.

- 5 Dans la pratique, le temps de bio-absorption, (Tabs), se déduit du profil de concentration plasmatique(PCP) du **PA** : c'est le temps au bout duquel, le PCP entre en régime d'élimination pure.

La bio-disponibilité est, elle, évaluée classiquement par le rapport de l'aire sous la courbe du PCP à l'aire sous la courbe du PCP d'une forme à libération immédiate de  
10 référence.

Pour tenter de résoudre la problématique exposée ci dessus, de nombreuses propositions techniques sont apparues.

- 15 Globalement, les propositions techniques antérieures proposent d'accroître le temps de transit du **PA** en proposant trois types de systèmes galéniques, à savoir :

- les systèmes flottants de faible densité , qui surnagent sur le contenu gastrique liquide , prolongeant ainsi la durée de présence du **PA** dans les parties hautes du TGI ;
- 20 ➤ les systèmes bio-adhésifs qui adhèrent aux muqueuses gastriques et/ou intestinales ;
- les systèmes gonflants qui augmentent de volume une fois qu'ils sont en contact avec les liquides gastriques, jusqu'à atteindre des dimensions telles qu'ils ne peuvent pas franchir le pylore et sont donc retenus dans l'estomac.

25

Certains des systèmes connus peuvent combiner deux ou trois de ces fonctionnalités de flottaison, de bio-adhésion et de gonflement.

- 30 La demande de brevet PCT **WO-99/47128** propose une revue de l'art antérieur relatif à ces trois types d'approche pour la mise au point de formes galéniques gastrorétentives, ayant des propriétés de libération prolongée et contrôlée du **PA**.

Cette demande PCT WO-99/47128 propose une forme galénique orale adaptée à des principes actifs dotés d'une forte solubilité dans l'eau et présentant une fenêtre d'absorption limitée à la partie haute du tractus gastro-intestinal (Metformine). Pour ces  
35 **PA** de forte solubilité, cette forme galénique prétend résoudre le problème consistant à assurer simultanément :

- i) une libération prolongée sans "burst" initial, et
- ii) un temps de résidence gastrique prolongé.

Ce système galénique à libération contrôlée de **PA** est biphasique. Il comprend :

- 5 ➤ une phase interne particulière formée de granules individualisés chargés en **PA**. La particularité de ces granules est d'être *non enrobés* et de comporter un ou plusieurs excipients qui peuvent être :
  - un polymère hydrophobe : copolymère de l'acide (méth)acrylique (EUDRAGIT®), éthylcellulose,
  - 10 ○ et/ou un polymère hydrophile : carboxyméthylcellulose de sodium ou alginate de sodium,
  - et/ou d'autres composés hydrophobes : cires, alcools gras, esters d'acide gras,
- et une phase continue solide externe dans laquelle sont noyées les particules de la phase interne, cette phase solide externe continue comportant :
  - 15 ○ un ou plusieurs polymères hydrophiles : [hydroxypropylméthylcellulose – HPMC- (de viscosité 5 cps et  $1.10^5$  cps), cellulose microcristalline],
  - et/ou un ou plusieurs polymères hydrophobes,
  - et/ou un ou plusieurs autres composés hydrophobes (cires, alcools gras, esters d'acide gras).

- 20 Ce système galénique est, de préférence, sous forme de comprimé. Il est présenté comme ayant un temps de résidence accru dans la partie haute du tractus gastro-intestinal (estomac/intestin grêle) par effet d'augmentation de taille, sans toutefois atteindre une limite supérieure conduisant à l'occlusion.

- Un inconvénient de cette forme galénique est qu'elle présente un temps de résidence
- 25 gastrique variable, à la différence d'une forme galénique microparticulaire, dont le temps de résidence est pondéré par le grand nombre de particules.

- Par ailleurs, il est vraisemblable que ce système galénique selon le WO-99/47128 (de préférence un comprimé) ait une faible tenue mécanique en milieu gastrique. Dans une telle hypothèse la libération du **PA** ne serait plus contrôlée.

- 30 La demande de brevet PCT **WO-99/47125** propose une forme galénique dont l'application est limitée aux antihyper-glycémiants de très haute solubilité et plus particulièrement la metformine. Cette forme permet d'obtenir une couverture thérapeutique sur 24 heures après administration orale à l'état nourri. Elle est constituée
- 35 d'un comprimé macroscopique entouré d'une membrane perméable à l'eau mais non au **PA**. Le cœur de l'invention est la mise au point d'un comprimé libérant le **PA** par effet

osmotique. Le contrôle de la libération du **PA** est obtenu en ajustant la pression osmotique par ajout d'un polymère augmentant l'afflux d'eau et en ajustant le débit de sortie du **PA** en aménageant un orifice dans la membrane semi perméable. La bio-disponibilité est maintenue en ajoutant au comprimé un promoteur d'absorption tel qu'un sel biliaire.

Le principal inconvénient réside dans la présence de ce promoteur d'absorption qui peut fragiliser la paroi intestinale et peut, en administration prolongée, avoir des effets secondaires indésirables.

Un autre inconvénient est que cette forme "comprimé" présente un temps de résidence gastrique variable, à la différence d'une forme galénique microparticulaire, dont le temps de résidence est pondéré par le grand nombre de particules.

Le brevet américain N° **5,472,704** propose un système à libération contrôlée maintenant la bio-disponibilité du **PA** par accroissement du temps de résidence de la forme galénique devant la fenêtre d'absorption du **PA** dans le (TGI). Ce système galénique bio-adhésif est composé d'une pluralité de particules individualisés dont la plus grande dimension est au maximum de 2 500 microns et en pratique de 300-600 microns. Chaque particule peut comprendre une partie bio-adhésive formée d'un copolymère acrylate et d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et une partie discontinue comportant des granules de **PA** enrobés (125-600  $\mu\text{m}$ ) dans lesquels le **PA** est associé à un excipient actif au regard de la libération prolongée et contrôlée dudit **PA**, cet excipient n'ayant pas de propriétés bio-adhésives (l'huile de ricin et/ou le lactose et/ou l'alcool polyvinylique et/ou une huile végétale et/ou un phosphate hydrogéné de calcium...).

La partie bio-adhésive, comprend par exemple :

- des dérivés de la cellulose, ou un mélange de copolymère acrylique (CARBOPOL) et d'HPMC,
- des agents hydrophobes tels que des sels d'acide stéarique, des huiles végétales hydrogénées, des polyéthylèneglycols, du talc...,
- ainsi que des agents de désintégration du type polyvinylpyrrolidone, amidon fonctionnalisé par des groupements méthyle et carboxylate de sodium, amidon, acide alginique, carboxyméthylcellulose de calcium, gomme guar, silice, alginate de sodium, gélatine, pectine...

Les granules de **PA** enrobé de diamètre 125-600  $\mu\text{m}$  sont mélangés avec les excipients destinés à former la partie bio-adhésive. Ce mélange est ensuite mis sous forme de

comprimés, qui sont ensuite broyés et tamisés, de manière à obtenir une poudre de granules 300-600 µm.

Le but visé par le système galénique selon l'US N°5,472,704 est de mettre au point un système de bio-adhésif. Or, comme enseigné dans le WO-99/47128 discuté ci-dessus, les systèmes bio-adhésifs n'ont pas démontré leur aptitude à augmenter le temps de séjour dans les parties hautes du TGI. Par conséquent, rien dans ce brevet américain N°5,472,704 ne permet de supposer que le système galénique soit apte à accroître le temps de bio-absorption du **PA**.

On connaît également un autre type de système galénique, constitué par une multiplicité de particules ou microcapsules portant chacune du **PA** enrobé d'une couche de pelliculage à base d'éthylcellulose, de polyvinylpyrrolidone, de stéarate de magnésium et d'huile de ricin, par exemple. Un tel système galénique est divulgué dans la demande PCT **WO-96/11675**. Ces microcapsules-réservoir tirent de leur multiplicité un avantage, qui est un temps de vidange gastrique plus régulier et reproductible. De plus, leur taille comprise entre 50 et 1 000 µm ainsi que les caractéristiques de leur enrobage permet d'accroître leur temps de transit dans l'intestin grêle (entre 8 et 24 heures) et, par suite, de maintenir l'absorption du **PA** pendant tout ou partie de ce temps de séjour dans l'intestin grêle.

Comme cela sera démontré clairement ci après, le système galénique multiparticulaire selon le WO 96/11675 est perfectible en ce qui concerne la durée d'absorption et la bio-disponibilité de principes actifs ayant une haute solubilité dans l'eau et absorbés dans la partie haute du TGI, comme par exemple la metformine.

Dans un tel état de la technique, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de fournir un nouveau système galénique perfectionné, pour l'administration orale de principes actifs **PA** en particulier de **PA** ayant une haute solubilité dans l'eau et absorbés dans la partie haute du TGI, ce système devant permettre d'obtenir une couverture thérapeutique performante sur 24 heures.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un système galénique gastrorétentif, pour l'administration par voie orale d'un **PA** ayant une haute solubilité dans l'eau et absorbés dans la partie haute du TGI, ce système présentant une durée de bio-absorption accrue, tout en maintenant la bio-disponibilité du **PA** à un niveau suffisant et satisfaisant.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une composition galénique orale, pour l'administration d'un **PA** ayant une haute solubilité dans l'eau, dont le profil de libération in vitro du **PA** ait une forme sigmoïdale.

- 5 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une composition galénique orale, de type une dose par 24 heures, qui soit efficace sur le plan thérapeutique, qui soit tolérable par le patient, qui soit économique, qui soit facile à fabriquer et dans laquelle on a recours à une combinaison d'excipients pharmaceutiques classiques et inoffensifs.

10

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un système galénique du type de celui évoqué ci-dessus se présentant sous forme de gélules.

- 15 Un autre objectif essentiel de l'invention est de proposer l'utilisation du système ou de la composition galénique orale susmentionnée pour la préparation d'un médicament, en particulier d'un médicament, dont le principe actif est très soluble dans l'eau et plus particulièrement encore, dont le **PA** est un anti-diabétique tel que la metformine.

- 20 Ces objectifs, parmi d'autres, sont atteints par la présente invention qui concerne, tout d'abord, la composition pharmaceutique orale comprenant au moins un principe actif (**PA**) et des excipients aptes à conférer à cette composition des propriétés de libération contrôlée et d'absorption prolongée du **PA** dans le tractus gastro-intestinal, cette composition étant du type de celles comportant :

- 25 ➤ d'une part, une pluralité de particules individualisées et enrobées comprenant du **PA** et des excipients,  
➤ et, d'autre part, une phase continue externe d'excipients dans laquelle est dispersée cette pluralité de particules individualisées et enrobées,

caractérisée en ce que :

- 30 - **a** – elle comprend deux systèmes de libération contrôlée du **PA** associés en série, à savoir : les particules individualisées et enrobées, d'une part, et la phase continue externe, d'autre part ;  
- **b** - Les particules individualisées et enrobées de **PA** sont des microcapsules ayant les caractéristiques suivantes :

- 35 (i) leur pellicule d'enrobage a la composition ci-après :



- 1 - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés;
- 2 - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone étant particulièrement préférés;
- 3 - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine, l'huile de ricin étant particulièrement préférée ;
- 4 - et éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, de préférence les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéarylfumarate, de préférence de sodium, et/ou le béhénate de glycérol; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits ;
- (ii) elles possèdent une granulométrie comprise entre 50 et 1 000 microns, de préférence entre 100 et 750 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 500 microns ;

- c - La phase continue d'excipients fonctionnels comprend :

- 5 (i) au moins un polymère hydrophile polyélectrolyte (PPE), apte à gélifier et/ou réticuler, de préférence un polymère acrylique ou cellulosique ou un polysaccharide, et plus préférentiellement encore un alginate ;
- 10 (ii) au moins un polymère hydrophile neutre (PN), de préférence choisi dans le groupe comprenant les celluloses, plus spécialement l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ou l'hydroxypropylcellulose (HPC) et leurs dérivés ;
- 15 (iii) et optionnellement un auxiliaire (AUX) de gélification/réticulation du polymère PPE, de préférence un composé à base d' un cation de valence  $\geq 2$  de préférence un composé à base de calcium, et plus préférentiellement encore , l'acétate de calcium ;

20 - d - le mélange formé des particules individualisées selon -b- et de la phase continue selon -c- supra, forme spontanément en présence d'eau dans un test de dissolution **D**, un solide macroscopique composite comprenant une phase continue externe sous forme de gel dans laquelle est incluse une phase discontinue interne formée des particules de **PA** individualisées et enrobées, ce solide macroscopique composite se formant spontanément en un temps inférieur à 30 minutes et préférentiellement compris entre 1 et 20 minutes.

25 De manière tout à fait avantageuse, dès avant leur évacuation de la matrice, les microcapsules permettent la libération contrôlée du **PA** et son absorption dans la partie haute du tractus gastro-intestinal.

Par ailleurs, sans vouloir être lié par la théorie, on peut supposer que grâce à sa tenue mécanique initiale *in situ*, ce système galénique permet une libération progressive des  
30 microparticules (microcapsules) de phase interne dans l'estomac, au fur et à mesure que la matrice gélifiée est érodée par les liquides gastriques.

Suivant une autre caractéristique de l'invention, cette composition présente une courbe de dissolution *in vitro* dans un test **D** ayant une allure sigmoïdale définie de la façon  
35 suivante :

- il existe un point **T** de la courbe de dissolution dont la tangente passe par l'origine sans recouper la courbe et dont l'abscisse **t** est telle que :

$$t_T \geq 1 \text{ H}$$

- 20 % du **PA** sont libérés dans un temps  $t \geq 1,5 \text{ H}$ .

5

Cette courbe de dissolution in vitro est donnée par un test **D** qui se définit comme suit :

*Une gélule contenant la composition galénique orale sous forme de poudre est mise sous agitation à l'aide d'une pale à 100 tours/min, dans un milieu gastrique simulé, à une température de 37°C. Ce milieu gastrique simulé, dont le volume mis en oeuvre est de 1 litre, possède initialement un  $\text{pH} = 1,2$ . Ce milieu comprend du  $\text{NaCl}$  à 0,034 mol/l, de l' $\text{HCl}$  à 0,063 mol/l et de la pepsine à 3,2g/l. Le  $\text{pH}$  est progressivement amené à 4,5 par ajout au milieu de  $\text{pH} = 1,2$ , de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (12g) et de  $\text{NaOH}$  à 35 %.*

10

Des exemples de courbes de dissolution conformes à l'invention sont représentés sur les figures 1 et 2 annexées.

15

On remarquera que les courbes de dissolution du **PA** contenu dans les systèmes galéniques selon l'invention, comportent un point **T** dont la tangente passe par l'origine et dont l'abscisse  $t_T$  est  $\geq 1 \text{ H}$ , de préférence  $t_T \geq 1,5 \text{ H}$  et plus préférentiellement encore est :  $1 \leq t_T \leq 3 \text{ H}$ .

20

En d'autres termes, cela signifie que les courbes de dissolution, dans le test **D**, des compositions selon l'invention, présentent une première partie dans laquelle la libération du **PA** est initialement lente et pour laquelle la concavité est tournée vers le haut, suivie d'une partie pour laquelle la concavité est tournée vers le bas.

25

La composition galénique selon l'invention permet d'augmenter la couverture thérapeutique du **PA** par augmentation du  $t_{\text{max}}$ , tout en maintenant la bio-disponibilité à un niveau suffisant et satisfaisant. Les courbes donnant les concentrations plasmatiques en **PA** en fonction du temps suivant la prise, respectivement pour un **PA** (Metformine) à libération immédiate et pour ce même **PA**, dans une composition galénique selon l'invention, sont montrées sur la figure 3. L'augmentation du  $t_{\text{max}}$  obtenue grâce à la formulation selon l'invention est manifeste.

30

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, la composition de la pellicule d'enrobage des particules individuelles de **PA** est la suivante :

35

- 1 - 60 à 80 % poids de P1 = éthylcellulose
- 2 - 5 à 10 % poids de P2 = PVP
- 3 - 5 à 10 % poids de plastifiant = huile de ricin
- 4 - 2 à 8 % poids de lubrifiant/ tensioactif = stéarate de Magnésium.

5

S'agissant de la phase continue externe ou matrice, il est préférable que sa composition soit la suivante :

- i – 60 à 90 % en poids, de préférence de 70 à 90 % en poids, de polymère hydrophile polyélectrolyte (PPE) gélifiant/réticulant, avantageusement d'alginate ;
- ii – 5 à 40 % en poids, de préférence de 10 à 30 % en poids, de polymère cellulosique (PN) hydrophile neutre, avantageusement d'HPMC;
- iii – 1 à 5 en poids, de préférence de 2 à 4 % en poids, d'un auxiliaire de gélification/réticulation (AUX), avantageusement l'acétate de calcium.

15

La viscosité  $\eta$  peut éventuellement être un critère de sélection des polymères PPE et PN.

Cette viscosité  $\eta$  est par convention une viscosité mesurée à 25 °C pour une solution de polymère dont le titre peut varier, par exemple : 1,25 ou 2 %. La méthodologie utilisée est celle fixée par la pharmacopée US, à savoir l'USP 2208.

20

Ainsi, s'agissant du polymère PPE et plus spécialement encore de l'alginate de sodium, on retient les produits dont la viscosité  $\eta$  est comprise :

- entre 300 et 1 000 mPa.s,
- 25 ➤ de préférence entre 600 et 900 mPa.s,  
pour une solution à 1,25 % dans l'eau.

Concernant le polymère hydrophile neutre PN, sa viscosité  $\eta$  est  $\geq 10\,000$  mPa.s,

- de préférence :  $50\,000 \text{ mPa.s} \leq \eta \leq 150\,000 \text{ mPa.s}$ ,
- 30 ➤ et plus préférentiellement encore :  $80\,000 \text{ mPa.s} \leq \eta \leq 120\,000 \text{ mPa.s}$   
pour une solution à 2 % dans l'eau.

A titre d'autres exemples de polymères (PPE) gélifiant, on peut citer les polyacides acryliques, les gommes xanthane, la carboxyméthylcellulose.

35

L'HPMC n'est pas le seul polymère neutre hydrophile (PN) à pouvoir convenir dans le cadre de l'invention. A titre alternatif, on pourrait également employer l'hydroxypropylcellulose (HPC).

- 5 Les auxiliaires de gélification sont spécifiques des polymères sur lesquels ils exercent leur action. A titre d'illustration, les sels de barium, de strontium, de cuivre, de nickel, de zinc ou de manganèse réticulent l'alginate, conduisant à la formation d'un gel.

10 Pour poursuivre sur des considérations pondérales, il est à noter que la composition selon l'invention a pour caractéristique avantageuse de comprendre :

- de 50 à 80 % en poids, de préférence de 60 à 70 % en poids, de phase continue externe,
- et 50 à 20 % en poids, de préférence de 40 à 30 % en poids, de particules de **PA** et d'excipients individualisées et enrobées.

15

Sans que cela ne soit limitatif, la composition orale selon l'invention est, de préférence, pulvérulente.

20 La composition orale selon l'invention est une forme pulvérulente contenue dans une gélule qui, dans un test **D** de dissolution in vitro, forme spontanément en présence d'eau un solide cohésif formé d'une matrice gélifiée à base de la phase externe continue, et incluant les particules individualisées de **PA** enrobé d'excipients. Ce solide cohésif se forme en moins de 30 minutes et de préférence entre 1 et 20 minutes. Il maintient sa cohésion dans le test **D** durant 3 heures au moins, assurant ainsi d'une part la formation

25 d'un objet d'une taille telle que ne puisse pas être expulsée de l'estomac pendant le temps de la digestion où le pylore est en position fermée. Cependant durant cette phase, la libération du **PA** s'effectue dans le système grâce à la pression osmotique exercée par le principe actif.

30 Au bout de quelques heures l'objet se délite libérant ainsi les microparticules qui peuvent alors migrer vers le petit intestin où elles vont continuer à libérer le **PA**, accroissant ainsi le temps d'absorption du **PA** dans l'organisme.

35 Selon une variante, ce mélange pulvérulent pourrait être mis sous la forme de comprimés aptes à se transformer dans le tractus gastro-intestinal en un système comportant une matrice gélifiée à base de la phase externe continue incluant les particules de **PA** et d'excipients individualisées et enrobées.

Comme il a été vu ci-dessus, les excipients sélectionnés et la manière dont ils sont agencés dans le système galénique, sont des caractéristiques essentielles de l'invention. Mais les fonctionnalités de ces excipients s'expriment d'autant mieux que le **PA** appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes :

5 antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémians, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires,

10 analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques;

ce **PA** étant de préférence choisi parmi les composés suivants :

metformine, pentoxyfylline, prazosine, diltiazem, ketoprofen, métoprolol, captopril,

15 aténolol, salbutamol, ranitidine, quinidine, périndopril, morphine, vérapamil et leurs mélanges.

Les principes actifs également concernés par l'invention pourraient être des suppléments nutritionnels et/ou diététiques ou leurs mélanges, comme par exemple des

20 vitamines, des acides aminés, des antioxydants ou des oligo-éléments ou leurs mélanges.

Eventuellement, les vaccins pourraient constituer d'autres **PA** médicamenteux.

Sur le plan quantitatif, le **PA** est présent à raison d'au moins 10 % en poids, de

25 préférence à raison de 15 à 50 % en poids, et plus préférentiellement encore à raison de 20 à 40 % en poids.

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, le système galénique qu'elle concerne comprend la composition telle que définie ci-dessus, cette composition étant

30 contenue -de préférence- dans une gélule, par exemple en gélatine, de préférence dans une quantité comprise entre 300 et 1 000 mg, et plus préférentiellement encore entre 400 et 700 mg.

Suivant un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation de la composition telle

35 que définie ci-dessus pour la préparation de formes pharmaceutiques ou diététiques, de préférence pulvérulentes et contenues dans des gélules.

S'agissant de la préparation de la composition galénique orale selon l'invention, elle se décompose :

- d'une part en l'obtention de la phase interne discontinue de particules de **PA** individualisées et enrobées,
- 5      ➤ et d'autre part, en l'obtention d'un mélange pulvérulent d'excipients formant la phase externe continue, après hydratation.

Les deux phases externe et interne sont ensuite mélangées et éventuellement transformées en comprimés.

- 10      Naturellement, le système galénique selon l'invention pourrait contenir d'autres excipients non toxiques utilisés par l'homme de l'art dans les formes gélules et comprimés. Des conservateurs, des stabilisants, des anti-adhérents, et des agents de masquage de goût, peuvent également être employés.

- 15      Concernant la préparation des particules discrètes enrobées formant la phase interne, on se référera à la demande PCT WO-96/11675 qui est intégrée entièrement dans le présent exposé par référence. Plus précisément, on procède à l'enrobage de particule de **PA** par pulvérisation de la composition d'enrobage sur les particules de **PA** mises en mouvement, de préférence par agitation mécanique ou par fluidisation.

20

Concernant la phase continue externe, il s'agit de procéder à un mélange de poudres, voire à un mélange de poudres et de solutions et à un séchage par tout moyen connu de l'homme de l'art.

- 25      Les exemples qui suivent permettront de mieux comprendre l'invention et de saisir tous ses avantages ainsi que les variantes de réalisation envisageables, sans sortir du cadre de l'invention.

## **EXEMPLES**

### **DESCRIPTION DES FIGURES**

5

Les **figures 1** et **2** représentent le profil de dissolution d'un **PA** (metformine) exprimé par le % en poids de **PA** dissous dans le test **D** in vitro en fonction du temps en heures, pour les compositions des exemples 2 et 3, respectivement.

10 La **figure 2a** représente le profil de dissolution d'un **PA** (metformine) exprimé par le % en poids de **PA** dissous dans le test **D** in vitro en fonction du temps en heures, pour les microparticules selon le WO 96/11675 prises à elles seules et préparées selon la méthodologie décrite au point 1.2 de l'exemple 1.

La **figure 3** représente les profils de concentration plasmatique en metformine après administration per os en dose unique chez le sujet :

- 15 (a) : de 850 mg de metformine contenus dans la forme à libération immédiate Glucophage®  
(b) : de 1000 mg de metformine contenus dans la forme galénique selon la présente invention.

On se référera à l'exemple 5 pour plus de détails.

20

### **EXEMPLE 1**

#### **1.1 - Produits mis en oeuvre :**

25

#### **a - Principe actif **PA** :**

- Metformine/HCl, commercialisée par la Société INTERCHEMICAL.

#### **b - Excipient d'enrobage des particules de phase interne :**

30

- Ethylcellulose caractérisée par un taux d'éthoxyl compris entre 48 et 49.5% et une viscosité comprise entre 6 et 8 cP, fabriquée par la société Dow et commercialisée sous la dénomination ETHOCEL 7
- Stéarate de magnésium commercialisé par la société Ackros
- Polyvinylpyrrolidone fabriquée et commercialisée par la société ISP sous la dénomination PLASDONE K29/32
- 35 - Huile de ricin commercialisée par la société Garbit Huileries.



c- Excipient en phase externe :

- Alginate de sodium caractérisé par une viscosité comprise entre 600 et 900 cP, commercialisé par la société Monsanto sous la dénomination KELTONE HVCR
- Hydroxypropylméthylcellulose caractérisée par une viscosité comprise entre 80000 et 120000 cP, commercialisé par la société Colorcon sous la dénomination METHOCEL K 100 M Premium EP
- Acétate de calcium fabriqué par la société Dr. Paul Lohman, qualité poudre USP23

d – Gélule :

gélules vertes opaques de taille 00.fabriquées et commercialisées par Capsugel,

## 1.2 – Méthodologie

1 kg de metformine, HCl tamisée entre 200 et 500 $\mu$ m, a été pelliculé dans un appareil à lit d'air fluidisé (Niro, precision coater) avec une solution acétone/isopropanol (60/40 (%) (m/m) à 8% (m/m) constituée d'un mélange d'éthocel 7, de plasdone K29/32, d'huile de ricin et de stéarate de magnésium (exemple de composition et de quantité d'enrobage déposée dans les tableaux 1 et 2). Ces particules de metformine pelliculées ont été ensuite mélangées à sec dans un mélangeur cubique, avec un mélange de poudres d'alginate de sodium, d'hydroxypropylméthylcellulose et d'acétate de calcium. Ce mélange a été finalement introduit dans des gélules de taille 00.

La libération de la metformine, HCl a été testée in vitro par le test D.

## EXEMPLE 2

On prépare une gélule dosée à 142,9 mg de metformine HCl, le taux d'enrobage déposé sur les microparticules de metformine, HCl est de 26%.

Le tableau 1 ci-après regroupe des données quantitatives.

Composants	composition centésimale % (m/m)	composition unitaire (mg)
Metformine, HCl	25,47	142,9mg
Ethocel 7	6,60	37,1mg
Stéarate de magnésium	0,89	5,0mg
Huile de ricin	0,72	4,0mg
Plasdone K 29/32	0,72	4,0mg
Keltone HVCR	50,91	285,6mg
Méthocel premium K 100M	13,12	73,6mg
Acétate de calcium	1,57	8,8mg

tableau 1 : composition centésimale de l'exemple 2

La figure 1 montre le profil de dissolution obtenu. On constate sur cette figure 1, qu'elle comprend un point T dont la tangente passe par l'origine et dont l'abscisse  $T = 5 \text{ H } 20$ . Un tel profil de dissolution est révélateur d'une libération prolongée et contrôlée du **PA**. Cela montre également que la forme galénique selon l'invention conserve une intégrité mécanique (masse – dimension – cohésion) pendant une durée relativement longue (au moins 4h). La concavité de la première partie de la courbe (0 – 4 H) est tournée vers le haut : la cinétique de libération est lente et contrôlée.

Cette figure 1 fait également apparaître le profil de dissolution du système galénique selon la demande PCT WO-99/47128.

Il importe de noter la différence d'aspect entre les deux courbes, ce qui correspond à des différences significatives sur le plan du comportement in vivo et donc de l'absorption du **PA**.

### EXEMPLE 3

On prépare une gélule dosée à 166,7 mg de metformine, HCl, le taux d'enrobage déposé sur les microparticules de metformine, HCl est de 12%.

Le tableau 2 ci-après présente des données quantitatives.

Composants	Composition centésimale % (m/m)	Composition unitaire (mg)
Metformine, HCl	30,31	166,7mg
Ethocel 7	3,06	16,8mg
Stéarate de magnésium	0,41	2,3mg
Huile de ricin	0,33	1,8mg
Plasdone K 29/32	0,33	1,8mg
Keltone HVCR	50,87	279,8mg
Méthocel premium K 100M	13,11	72,1mg
Acétate de calcium	1,58	8,7mg

tableau 2 : composition centésimale de l'exemple 3

La figure 2 ci-jointe montre le profil de dissolution obtenu. Chaque point de cette  
5 courbe correspond à une moyenne obtenue sur 16 gélules.

La courbe de la figure 2 correspondant à la composition selon l'invention, comprend un  
point T dont la tangente + passe par l'origine et dont l'abscisse  $t_T = 4 \text{ H}$ .

Le profil de la figure 2 est de forme sigmoïdale.

Il se distingue nettement du profil de dissolution obtenu avec les microparticules  
10 enrobés seules (Fig. 2a) telles qu'obtenues selon la méthodologie décrite au point 1.2  
supra de l'exemple 1.

La comparaison des figures 2 et 2a montre également que la forme galénique selon  
l'invention conserve une intégrité mécanique (masse – dimension – cohésion) pendant  
une durée relativement longue (au moins 4H). La concavité de la première partie de la  
15 courbe (0 – 4 H) est tournée vers le haut .

#### EXEMPLE 4

Tenue mécanique en milieu gastrique simulé de la composition selon l'invention  
20 conditionnée dans des gélules.

Conditions de dissolution :

Dissolution à 37°C, agitation avec une pale à 100 tours/min, volume de dissolution = 1  
litre.

- pH = 1.2 : ce milieu est constitué de NaCl à 0,034 mol/l, HCl à 0,063 mol/l avec de la  
25 pepsine 3,2g/l.

-pH = 4.5 : ajout au milieu de pH = 1.2 de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (12g) et de NaOH à 35 %.

Les gélules testées présentent la composition décrite dans l'exemple 2 et sont préparées selon le procédé décrit exemple 1.

Le tableau 3 ci-dessous regroupe des données quantitatives :

5

	L (mm)	l (mm)	m (mg)
1 h à pH = 1,2	25,7 ± 0,5	10,7 ± 0,6	1501 ± 68
2h à pH = 4,5	27,7 ± 1,7	12 ± 1,4	2478 ± 214
4h à pH = 4,5	22,3 ± 1,7	12,3 ± 1,7	1737 ± 229

tableau 3 : données quantitatives de tenue mécanique

avec L, longueur du cylindre de gel, l diamètre du cylindre de gel, m, la masse du gel (gel ± eau interne).

Il apparaît qu'au bout de 4h en milieu de pH = 4,5, L et l n'ont sensiblement pas variés.

10 Les gels formés à base de la composition galénique selon l'invention ont conservé leur intégrité et leurs dimensions.

#### EXEMPLE 5

15 1000mg de metformine répartis en 7 gélules de taille 00 contenant chacune 561 mg de la forme pharmaceutique selon la présente invention ont été administrés à 6 sujets sains après prise d'un repas. La concentration plasmatique en metformine est enregistrée en fonction du temps entre 0 et 36 heures après administration.

20 Dans cette forme pharmaceutique selon l'invention, les granules de metformine représentent une fraction pondérale de 25.5%, l'enrobage des granules une fraction pondérale de 8.9%, et enfin la phase continue externe une fraction pondérale de 65.6%.

Les compositions sont les suivantes :

*Pour le granulé de metformine :*

25 metformine 100 % 142.9 mg

*pour l'enrobage :*

Ethocel 7 74 % 37.1 mg  
 Stéarate de magnésium 10 % 5 mg  
 Plasdone K 29/32 8 % 4 mg  
 30 Huile de ricin 8 % 4 mg

*Pour la phase continue :*

	Keltone HVCR	77.6 %	285.6 mg
	Methocel K100M	20.0 %	73.6 mg
5	acétate de calcium	2.4 %	8.8 mg

Le profil de concentration plasmatique moyen sur les 6 sujets sains est représenté sur la figure 3. A des fins de comparaison, on fait aussi figurer le profil de concentration plasmatique moyen résultant de l'administration à 24 sujets sains après un repas, d'une dose unique de 850 mg de la forme à libération immédiate de metformine, Glucophage®. Ces données sont issues du document FDA (FOI): NDA 20-357. Metformin hydrochloride. LIPHA PHARMACEUTICAL INC.

Les données pharmacocinétiques extraites de ces profils sont reportées dans le tableau 4 ci-dessous :

Paramètre	formulation selon l'invention	Glucophage®
dose (mg)	1000	850
Cmax (ng/ml)	600	913
T max (h)	6	4
AUC (ng.h/ml)	5233	7980
T absorption (h)	10	4

tableau 4 : données pharmacocinétiques

Il apparaît ainsi clairement que la forme pharmaceutique selon l'invention : augmente la durée de bioabsorption de façon spectaculaire, augmente également le Tmax et maintient l'AUC à plus de 50% de la valeur correspondant à une forme orale à libération immédiate.

## REVENDICATIONS

- 5       - **1** - Composition pharmaceutique orale comprenant au moins un principe actif (**PA**) et des excipients aptes à conférer à cette composition des propriétés de libération contrôlée et d'absorption prolongée du **PA** dans le tractus gastro-intestinal, cette composition étant du type de celles comportant :
- 10       ➤ d'une part, une pluralité de particules individualisées comprenant du **PA** et des excipients ;
- 10       ➤ et, d'autre part, une phase continue externe d'excipients dans laquelle est dispersée cette pluralité de particules individualisées et enrobées ;
- caractérisée en ce que :
- 15       - **a** - elle comprend deux systèmes de libération contrôlée du **PA** associés en série, à savoir : les particules individualisées et enrobées, d'une part, et la phase continue externe, d'autre part ;
- 15       - **b** - les particules individualisées et enrobées de **PA** sont des microcapsules ayant les caractéristiques suivantes :
- 20           (i) leur pellicule d'enrobage a la composition ci-après :
- 20               **1** - au moins un polymère filmogène (**P1**) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés ;
- 25               **2** - au moins un polymère azoté (**P2**) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone étant particulièrement préférés ;
- 30               **3** - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine, l'huile de ricin étant particulièrement préférée ;
- 35

- 5                   4 - et éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, de préférence les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéarylfumarate, de préférence de sodium, et/ou le béhénate de glycérol; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits ;
- 10                   (ii) elles possèdent une granulométrie comprise entre 50 et 1 000 microns, de préférence entre 100 et 750 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 500 microns ;
- 15                   - **c** - La phase continue d'excipients fonctionnels comprend :
- (i) au moins un polymère hydrophile polyélectrolyte (PPE), apte à gélifier et/ou réticuler, de préférence un polymère acrylique ou cellulosique ou un polysaccharide, et plus préférentiellement encore un alginate ;
- 20                   (ii) au moins un polymère hydrophile neutre (PN), de préférence choisi dans le groupe comprenant les celluloses, plus spécialement l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ou l'hydroxypropyl-cellulose (HPC) et leurs dérivés ;
- 25                   (iii) et optionnellement un auxiliaire (AUX) de gélification/réticulation du polymère PPE, de préférence un composé à base d' un cation de valence  $\geq 2$  de préférence un composé à base de calcium , et plus préférentiellement encore , l'acétate de calcium ;
- 30                   - **d** - le mélange formé des particules individualisées selon -b- et de la phase continue selon -c- supra, forme spontanément en présence d'eau dans un test de dissolution **D**, un solide macroscopique composite comprenant une phase continue externe sous forme de gel dans laquelle est incluse une phase discontinue interne formée des particules de **PA** individualisées et enrobées, ce solide macroscopique composite se formant spontanément en un temps
- 35                   inférieur à 30 minutes et préférentiellement compris entre 1 et 20 minutes.

- 2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle présente une courbe de dissolution in vitro dans un test **D**, ayant une allure sigmoïdale définie de la façon suivante :
- il existe un point **T** de la courbe de dissolution dont la tangente passe par l'origine sans recouper la courbe, et dont l'abscisse  $t_T$  est telle que :
 
$$t_T \geq 1 \text{ H}$$
  - 20 % du **PA** sont libérés dans un temps  $t \geq 1,5 \text{ H}$
- 3 - Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le polymère **PN** possède une viscosité  $\eta$  à 25 °C  $\geq 10\,000 \text{ mPa.s}$ , à une concentration de 2%, et selon les conditions fixées par l'USP 2208.
- 4 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition de la pellicule d'enrobage des particules discrètes de **PA** est la suivante :
- |       |           |                                  |   |                        |
|-------|-----------|----------------------------------|---|------------------------|
| ➤ 1 - | 60 à 80 % | poids de P1                      | = | éthylcellulose         |
| ➤ 2 - | 5 à 10 %  | poids de P2                      | = | PVP                    |
| ➤ 3 - | 5 à 10 %  | poids de plastifiant             | = | huile de ricin         |
| ➤ 4 - | 2 à 8 %   | poids de lubrifiant/ tensioactif | = | stéarate de Magnésium. |
- 5 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition de la phase continue externe est la suivante :
- i – 60 à 90 % en poids, de préférence de 70 à 90 % en poids, de polymère hydrophile polyélectrolyte PPE gélifiant/réticulant, avantageusement d'alginate;
  - ii – 5 à 40 % en poids, de préférence de 10 à 30 % en poids, de polymère hydrophile neutre **PN**, avantageusement d'HPMC;
  - iii – 1 à 5 en poids, de préférence de 2 à 4 % en poids, d'un auxiliaire de gélification/réticulation **AUX**, avantageusement l'acétate de calcium.
- 6 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend :
- de 50 à 80 % en poids, de préférence de 60 à 70 % en poids, de phase continue externe,



- et 50 à 20 % en poids, de préférence de 40 à 30 % en poids, de particules de **PA** et d'excipients individualisées et enrobées.
- 5      - 7 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en qu'elle se présente sous la forme d'un mélange pulvérulent propre à se transformer dans le tractus gastro-intestinal en un système comportant une matrice gélifiée à base de la phase externe continue incluant les particules de **PA** et d'excipients, individualisées et enrobées.
- 10     - 8 - Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle est contenue dans une gélule qui, dans un test **D** de dissolution in vitro, forme spontanément un solide cohésif qui maintient sa cohésion dans le test **D**, pendant au moins 3 h.
- 15     - 9 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé apte à se transformer dans le tractus gastro-intestinal en un système comportant une matrice gélifiée à base de la phase externe continue incluant les particules de **PA**+excipients individualisées et enrobées.
- 20     - 10 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le **PA** appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes :
- 25             antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraigneux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques;
- 30             et, de préférence, est choisi parmi les composés suivants :
- metformine, pentoxyfylline, prazosine, diltiazem, ketoprofen, métoprolol, captopril, aténolol, salbutamol, ranitidine, quinidine, périndopril, morphine, vérapamil et leurs mélanges.

- **11** -Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que le **PA** est présent à raison d'au moins 10 % en poids, de préférence à raison de 15 à 50 % en poids, et plus préférentiellement encore à raison de 20 à 40 % en poids.

5

- **12** -Système galénique, de préférence sous forme de gélule, caractérisé en ce qu'il comprend de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, de préférence dans une quantité comprise entre 300 et 1 000 mg, et plus préférentiellement encore entre 400 et 700 mg.

10

- **13** -Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la préparation de formes pharmaceutiques ou diététiques, de préférence pulvérulentes et contenues dans des gélules.

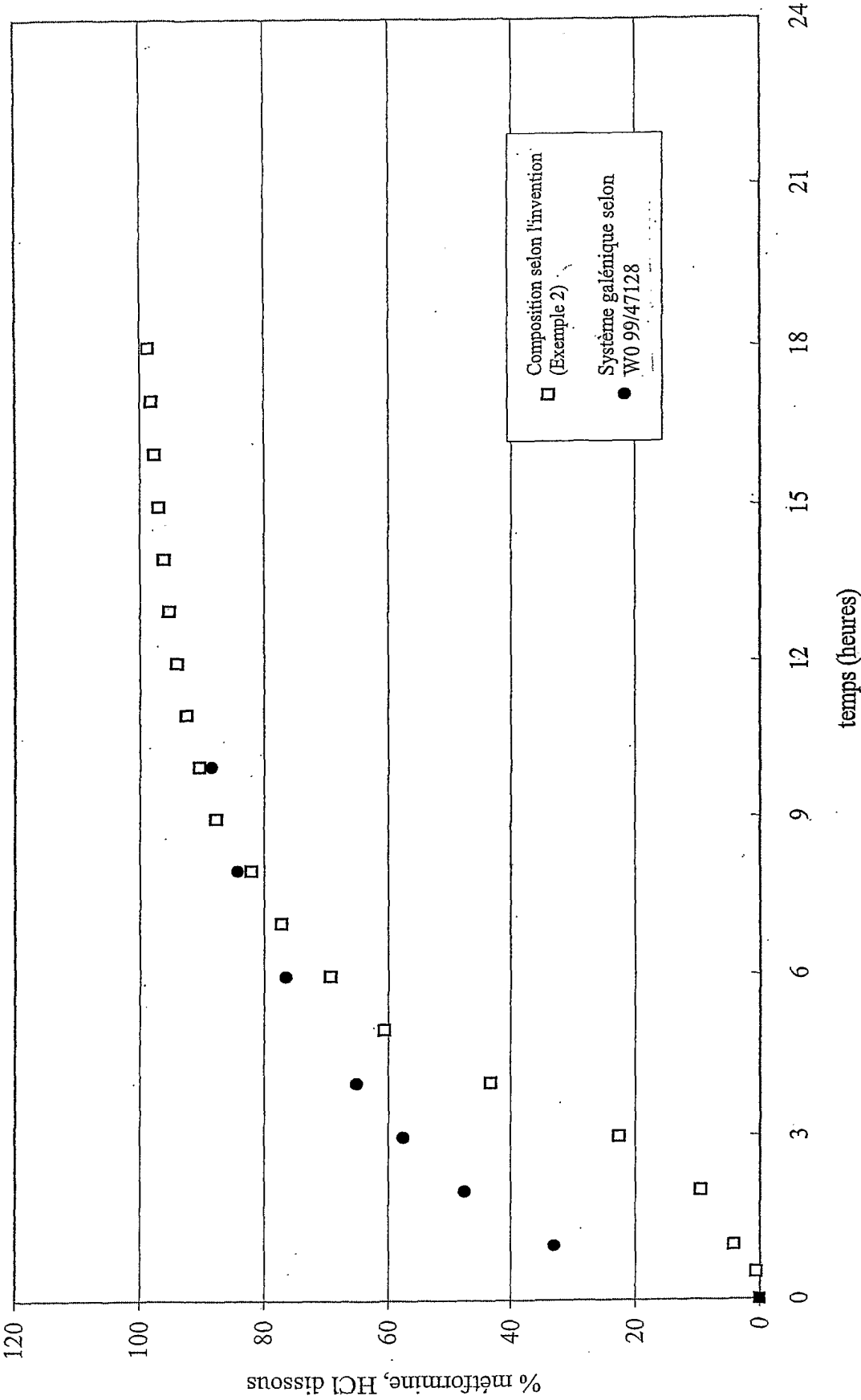


FIG.1

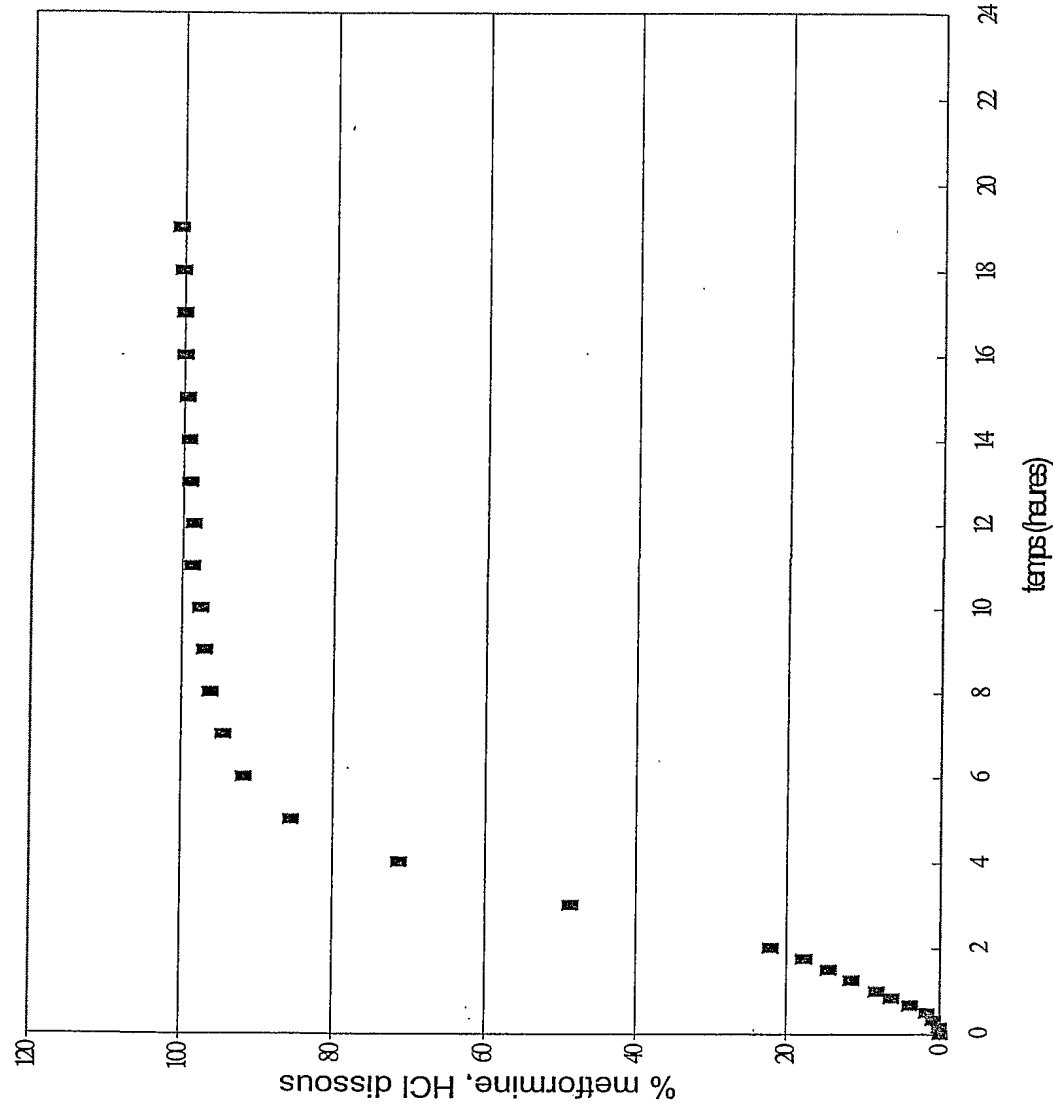


FIG. 2

3/4

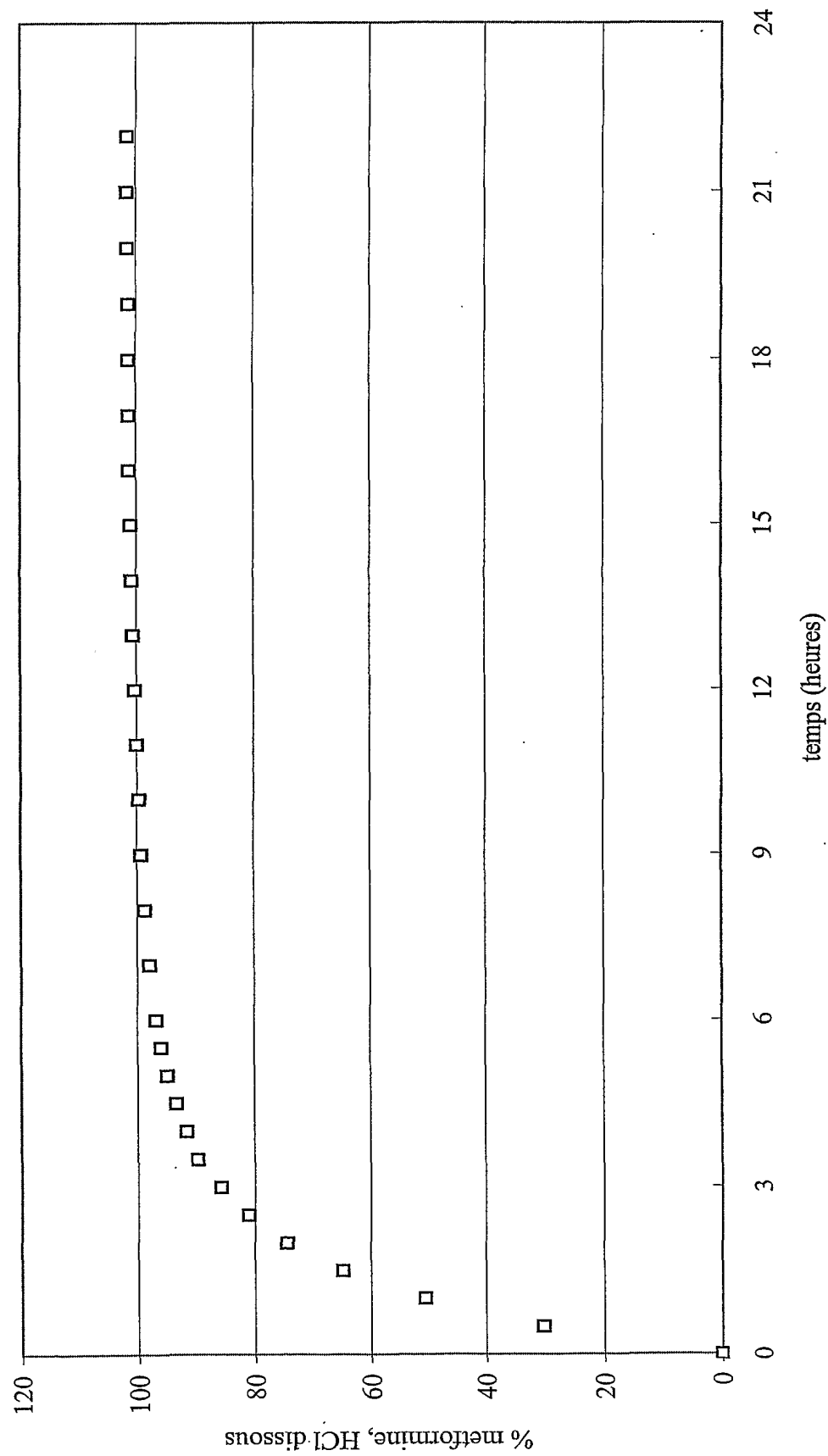


FIG.2a

4/4

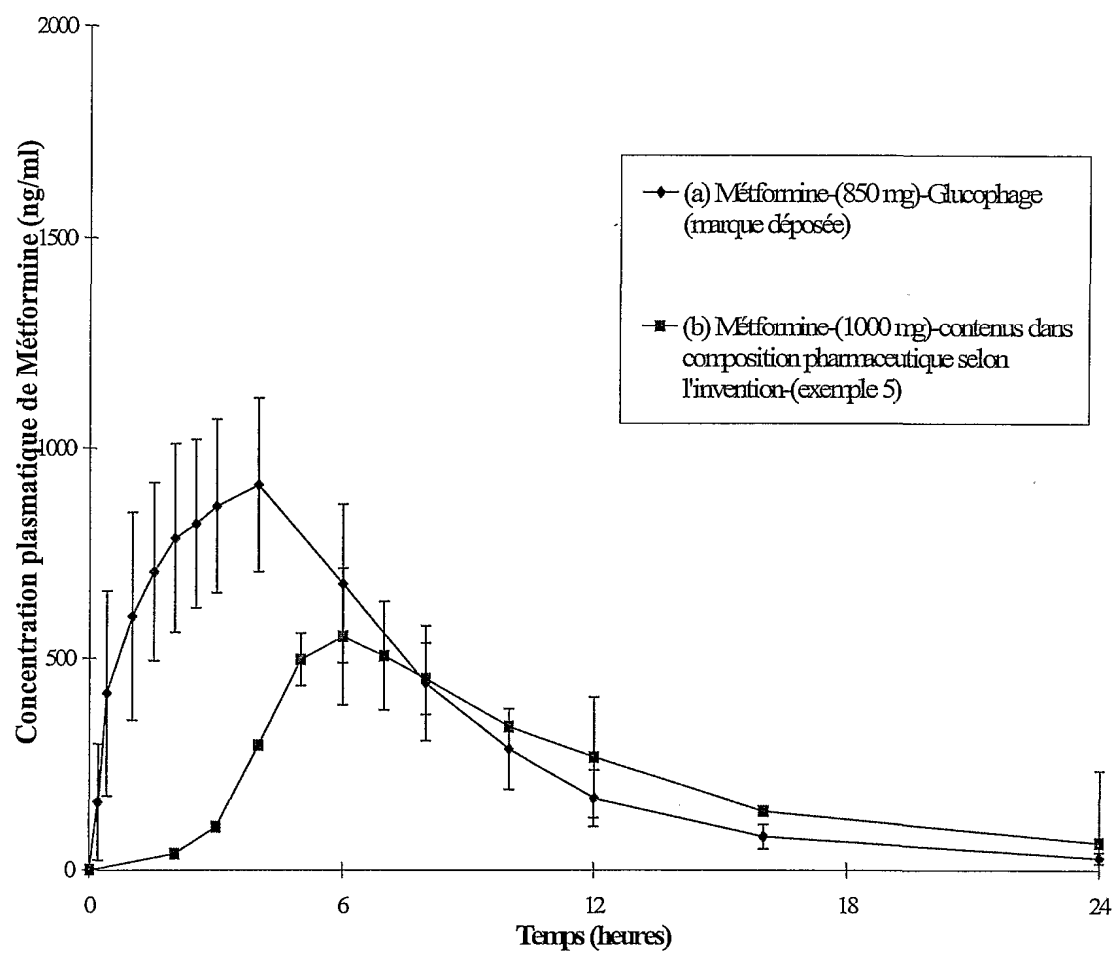


FIG.3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/02224

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20 A61K9/50 A61K9/62

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 268 182 A (BRINKER DALE R ET AL) 7 December 1993 (1993-12-07) column 1, line 54 -column 3, line 3 column 3, line 40 -column 5, line 30 column 6, line 25 -column 10, line 2; examples 2-4 claims 1-4,6,7 ---	1-4,7, 9-13
A	EP 0 709 087 A (FLAMEL TECH SA) 1 May 1996 (1996-05-01) cited in the application page 5, line 51 -page 6, line 22 page 8, line 3 - line 41 claims 1-3,5,6 --- -/--	1-4,7, 9-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 October 2001

Date of mailing of the international search report

06/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/02224

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 624 371 A (FLAMEL TECH SA)  17 November 1994 (1994-11-17)  page 3, line 50 -page 5, line 54  claims 1-12</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-4,7,  9-13</p>



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02224

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5268182	A	07-12-1993	US 5169642 A	08-12-1992
			AT 82497 T	15-12-1992
			AU 3656189 A	04-01-1990
			CA 1335258 A1	18-04-1995
			DE 68903536 D1	24-12-1992
			DE 68903536 T2	22-04-1993
			EP 0347748 A2	27-12-1989
			ES 2052816 T3	16-07-1994
			GR 3006537 T3	30-06-1993
			IE 63242 B	05-04-1995
			JP 2045418 A	15-02-1990
			JP 2862567 B2	03-03-1999
			US 5009897 A	23-04-1991
			AT 112678 T	15-10-1994
			AU 623560 B2	14-05-1992
			AU 6764390 A	14-02-1991
			CA 2031150 A1	02-06-1991
			DE 69013296 D1	17-11-1994
			DE 69013296 T2	23-02-1995
			DK 430287 T3	27-02-1995
			EP 0430287 A2	05-06-1991
			ES 2065461 T3	16-02-1995
			GR 3034483 T3	29-12-2000
			IE 904091 A1	05-06-1991
			IL 96311 A	26-05-1995
			JP 3010562 B2	21-02-2000
			JP 3190817 A	20-08-1991
			KR 223131 B1	15-10-1999
			PT 96046 A	13-09-1991
EP 0709087	A	01-05-1996	FR 2725623 A1	19-04-1996
			AT 188117 T	15-01-2000
			AU 3807795 A	06-05-1996
			BR 9509286 A	14-10-1997
			CA 2160762 A1	19-04-1996
			DE 69514192 D1	03-02-2000
			DE 69514192 T2	13-07-2000
			EP 0709087 A1	01-05-1996
			ES 2140641 T3	01-03-2000
			WO 9611675 A2	25-04-1996
			IL 115646 A	16-07-2000
			JP 10509427 T	14-09-1998
			US 6022562 A	08-02-2000
			ZA 9508762 A	09-05-1996
EP 0624371	A	17-11-1994	FR 2704146 A1	28-10-1994
			AT 193448 T	15-06-2000
			DE 69424718 D1	06-07-2000
			DK 624371 T3	02-10-2000
			EP 0624371 A1	17-11-1994
			ES 2148300 T3	16-10-2000
			GR 3034231 T3	29-12-2000
			JP 7138164 A	30-05-1995
			PT 624371 T	30-11-2000
			US 5603957 A	18-02-1997
			US 5846566 A	08-12-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 01/02224

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/20 A61K9/50 A61K9/62

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 268 182 A (BRINKER DALE R ET AL) 7 décembre 1993 (1993-12-07) colonne 1, ligne 54 -colonne 3, ligne 3 colonne 3, ligne 40 -colonne 5, ligne 30 colonne 6, ligne 25 -colonne 10, ligne 2; exemples 2-4 revendications 1-4,6,7 ---	1-4,7, 9-13
A	EP 0 709 087 A (FLAMEL TECH SA) 1 mai 1996 (1996-05-01) cité dans la demande page 5, ligne 51 -page 6, ligne 22 page 8, ligne 3 - ligne 41 revendications 1-3,5,6 ---	1-4,7, 9-13
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/11/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Muller, S

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 01/02224

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EP 0 624 371 A (FLAMEL TECH SA)  17 novembre 1994 (1994-11-17)  page 3, ligne 50 -page 5, ligne 54  revendications 1-12  -----</p>	<p>1-4, 7,  9-13</p>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/02224

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5268182	A	07-12-1993	US 5169642 A	08-12-1992
			AT 82497 T	15-12-1992
			AU 3656189 A	04-01-1990
			CA 1335258 A1	18-04-1995
			DE 68903536 D1	24-12-1992
			DE 68903536 T2	22-04-1993
			EP 0347748 A2	27-12-1989
			ES 2052816 T3	16-07-1994
			GR 3006537 T3	30-06-1993
			IE 63242 B	05-04-1995
			JP 2045418 A	15-02-1990
			JP 2862567 B2	03-03-1999
			US 5009897 A	23-04-1991
			AT 112678 T	15-10-1994
			AU 623560 B2	14-05-1992
			AU 6764390 A	14-02-1991
			CA 2031150 A1	02-06-1991
			DE 69013296 D1	17-11-1994
			DE 69013296 T2	23-02-1995
			DK 430287 T3	27-02-1995
			EP 0430287 A2	05-06-1991
			ES 2065461 T3	16-02-1995
			GR 3034483 T3	29-12-2000
			IE 904091 A1	05-06-1991
			IL 96311 A	26-05-1995
			JP 3010562 B2	21-02-2000
			JP 3190817 A	20-08-1991
			KR 223131 B1	15-10-1999
			PT 96046 A	13-09-1991
EP 0709087	A	01-05-1996	FR 2725623 A1	19-04-1996
			AT 188117 T	15-01-2000
			AU 3807795 A	06-05-1996
			BR 9509286 A	14-10-1997
			CA 2160762 A1	19-04-1996
			DE 69514192 D1	03-02-2000
			DE 69514192 T2	13-07-2000
			EP 0709087 A1	01-05-1996
			ES 2140641 T3	01-03-2000
			WO 9611675 A2	25-04-1996
			IL 115646 A	16-07-2000
			JP 10509427 T	14-09-1998
			US 6022562 A	08-02-2000
			ZA 9508762 A	09-05-1996
EP 0624371	A	17-11-1994	FR 2704146 A1	28-10-1994
			AT 193448 T	15-06-2000
			DE 69424718 D1	06-07-2000
			DK 624371 T3	02-10-2000
			EP 0624371 A1	17-11-1994
			ES 2148300 T3	16-10-2000
			GR 3034231 T3	29-12-2000
			JP 7138164 A	30-05-1995
			PT 624371 T	30-11-2000
			US 5603957 A	18-02-1997
			US 5846566 A	08-12-1998